

ОБ УЧАСТИИ МОЧЕВИНЫ И АРГИНАЗЫ ПЕЧЕНИ В ФОРМИРОВАНИИ СОСУДИСТЫХ ТЕРМОРЕГУЛЯТОРНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭНДОТОКСИНЕМИИ

Висмонт А.Ф.

УО «Белорусский государственный медицинский университет», Беларусь

В настоящее время накопилось достаточное количество фактов, свидетельствующих о большом значении мочевины в процессах жизнедеятельности, ее защитном эффекте при гипероксии и гипотермии [3,4]. Учитывая, что аминокислота аргинин может использоваться в печени как для процессов мочевинообразования, так и биосинтеза монооксида азота [5], имеющего важное значение в регуляции сосудистого тонуса, в том числе, регуляции сосудистых терморегуляторных реакций и температуры тела [1,2], можно было предположить, что активность аргиназы печени - фермента ответственного за образования из аргинина мочевины и утечка аргинина из цикла мочевины, будет сказываться на активности L-аргинин-NO системы печени, состоянии эндотелия кровеносных сосудов, а соответственно на формировании сосудистых терморегуляторных реакций организма.

Целью работы было выяснение значимости мочевины и L-аргиназы печени в формировании сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии

Материал и методы исследования. Опыты выполнены на взрослых ненаркотизированных белых крысах и кроликах обоего пола. Для создания модели бактериальной эндотоксинемии использовали бактериальный липополисахарид (ЛПС) – пирогенал («МЕДГАМАЛ» НИИЭМ РАМН), который вводили однократно крысам внутривенно в дозе 5 мкг/кг, кроликам в краевую вену уха в дозе 0,5 мкг/кг.

Острое токсическое поражение печени вызывали однократным интрагастральным введением животным раствора CCl_4 (приготовленного на

подсолнечном масле в соотношении 1:1) в дозе 5,0 мл/кг. Реакцию поверхностных сосудов ушной раковины у кроликов и кожи основания хвоста у крыс, как специфическую реакцию теплоотдачи, оценивали по изменению температуры мочки уха или корня хвоста.

Температуру кожи, как и ректальную (в прямой кишке на глубине 3,0 и 5,0 см соответственно) измеряли с помощью электротермометра ТПЭМ-1.

Содержание мочевины определяли колориметрически по цветной реакции с диацетилмоноксидом. Количественно содержание свободных аминокислот в плазме крови определяли на автоматическом анализаторе аминокислот. Активность аргиназы в печени определяли по количеству образовавшейся мочевины [Geyer J.M. Dabich D., 1971].

Все полученные цифровые данные обработаны общепринятыми методами вариационной биологической статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что внутрибрюшинное введение крысам ($n=12$) ЛПС приводит к медленному нарастанию температуры тела и слабо выраженной гипертермии. Температура тела повышалась на $1,3^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) и $1,2^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) через 120 и 180 мин. после инъекции экзопирогена и составляла $38,9\pm 0,11^{\circ}\text{C}$ и $38,8\pm 0,12^{\circ}\text{C}$.

Введение в кровоток ЛПС кроликам ($n=9$) приводило к повышению температуры тела на $0,6^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$), $1,3^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) и $1,6^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) через 30, 60 и 120 мин. после введения бактериального эндотоксина. Температура кожи уха у животных при этом понижалась.

Так если в термонеutralных условиях ($20-22^{\circ}\text{C}$) температура ушной раковины у кроликов ($n=8$) составляла $27-28^{\circ}\text{C}$, то через 30 мин. от момента введения ЛПС отмечалась вазоконстрикция кожи уха и температура последнего понижалась более чем на 2°C ($p<0,05$).

Выявлено, что действие ЛПС в организме у крыс, через 120 и 180 мин после внутрибрюшинного введения, сопровождается повышением на 26,0% ($p<0,05$, $n=8$) и 37,8% ($p<0,05$, $n=7$) у опытных животных по сравнению с контролем (введение физ. раствора) концентрации мочевины в плазме крови. Внутривенное введение эндотоксина кроликам ($n=7$) приводило к повышению в

плазме крови концентрации мочевины у животных на 39,8% ($p<0,05$) через 60 мин и на 77,8% ($p<0,05$) через 120 мин. после инъекции и снижению уровня аргинина на 57,7% ($p<0,05$) и 42,3% ($p<0,05$) соответственно.

Действие ЛПС у крыс ($n=8$) приводило через 120 и 180 мин. после введения экзопирогена к повышению активности аргиназы в печени на 53,1% ($p<0,05$) и 39,2 ($p<0,05$) по сравнению с контролем, соответственно.

Активность аргиназы в печени у крыс контрольной группы, через 120 и 180 мин. после внутрибрюшинного введения физ. раствора, составляла $5,63\pm0,27$ ($n=8$) и $5,24\pm0,29$ ($n=7$) мкМоль мочевины/г.ткани.

Введение в кровоток кроликам мочевины (0,3 г/кг) на высоте подъема температуры тела при эндотоксической лихорадке (через 60 и 90 мин от момента инъекции ЛПС) приводило к вазодилатации и к ослаблению лихорадки. Так, через 15 и 30 мин после введения мочевины, на высоте лихорадки (60 мин) ректальная температура снижалась по сравнению с контролем на $0,9\pm0,08^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$) и $0,8\pm0,10^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$).

Обнаружено, что внутривенное введение кроликам ($n=10$) L-аргинина солянокислого в дозе 50 мг/кг, дозе не влияющей на температуру тела intactных животных, спустя 60 и 90 мин после инъекции ЛПС, оказывало выраженный антипиретический эффект. Снижение ректальной температуры на высоте лихорадки (через 15 и 30 мин после введения аминокислоты) составляло 0,8 и $0,7^{\circ}\text{C}$ ($p<0,05$ $n=7$).

Известно, что действие бактериальных эндотоксинов вызывает экспрессию индуцибельной синтазы монооксида азота (NO) и приводит к образованию больших количеств NO [2]. Для выяснения роли NO в процессах формирования сосудистых терморегуляторных реакций при бактериальной эндотоксинемии использовали ингибиторы NO-синтазы - L-NNA (N^{G} -нитро-L-аргинин) и метиловый эфир N^{G} -нитро-L-аргинин (L-NAME). L-NNA и L-NAME (Sigma, США) вводили кроликам внутривенно, крысам - внутрибрюшинно в дозе 20 мг/кг и 25 мг/кг соответственно.

Выявлено, что лихорадочная реакция у кроликов, вызываемая ЛПС, ослабляется предварительным, за 30 мин. до инъекции экзопирогена, введением в кровоток как L-NNA, так и L-NAME.

В опытах на крысах установлено, что в условиях острого токсического поражения печени CCl_4 снижается температура тела, активность аргиназы печени и развивается стойкая и выраженная гипотермия.

Температура кожи корня хвоста чрез 12 и 24 часа после введения препарата повышалась у крыс с $20,5 \pm 0,22^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$) до $23,8 \pm 0,25^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$) и $23,0 \pm 0,28^\circ\text{C}$ ($p < 0,05$, $n=8$) соответственно.

Заключение. Формирование сосудистых терморегуляторных реакций при действии бактериальных эндотоксинов у крыс и кроликов зависит от активности аргиназы печени, состояния L-аргинин-NO системы и уровня мочевины в крови. По-видимому, при бактериальной эндотоксинемии, сопровождающейся лихорадкой, на ранних этапах ее развития имеет место усиленное использование аргинина в цикле мочевины, что приводит к снижению уровня эндогенного аргинина, а соответственно активность L-аргинин-NO системы и возникновению вазоконстрикции.

Повышение уровня мочевины в крови на последующих этапах развития эндотоксиновой лихорадки имеет значение в развитии компенсаторно-приспособительных перестроек в метаболизме организма при бактериальной эндотоксинемии и механизмах эндогенного антипереза.

Литература:

1. Висмонт Ф.И. О роли монооксида азота в регуляции детоксикационной функции печени, тиреоидного статуса и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке / Ф.И. Висмонт, Н.А. Степанова // Белорусский медицинский журнал. - 2003. - №1. - С. 29-32.
2. Тэйлор Б.С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б.С. Тэйлор, Л.Х. Аларсон, Т.Р. Биллиар // Биохимия., 1998. - Т. 63, № 7. - С. 905-923.
3. Шугалей В.С. Содержание мочевины и активность аргиназы в органах крыс при акклимации к холоду / В.С. Шугалей, Л.С. Козина // Физиол. ж. СССР им. И.М. Сеченова, 1977. - т.63, №8. - с.1199-1202.
4. Jones P.G. Fever in uremia: production of leukocytic pyrogen by chronic dialysis patients / P.G. Jones [et al] // Ann. J. Kidney Dis., 1985. - Vol. 6, № 4 - p. 241-244
5. Scibior D. Arginine - metabolism and functions in the human organism / D.Scibior, H. Czeczot // Postepy Hig. Med. Dosw., 2004. - Vol 58. - p. 321-332.